

Фармакологически активные кремнийтитансодержащие гидрогели на основе полиолоатов

Иваненко М.В.,* Хонина Т.Г., Чупахин О.Н.

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
ул. С. Ковалевской, 22/Академическая, 20, Екатеринбург. Факс: 343 374 1189;
тел: 343 362 3485; E-mail: ivanenko@ios.uran.ru

Получены новые фармакологически активные гидрогели из смешанных полиолоатов кремния и титана состава $k(\text{CH}_3)_4\text{Si}(\text{O}-\text{R}-\text{OH})_n \cdot \text{Ti}(\text{O}-\text{R}-\text{OH})_4 \cdot x\text{HO}-\text{R}-\text{OH}$ ($\text{R} = \text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2$: $k = 1, 2$, $n = 2$, $x = 12$; $\text{R} = (\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_{7,7}\text{CH}_2-\text{CH}_2$: $k = 1, 2$, $n = 2, 4$, $x = 2, 3$), синтезированных алкоголизом диметилдиэтоксисилана или тетраэтоксисилана и тетрабутоксититана избытком полиола (глицерин, полиэтиленгликоль). Исследовано влияние солей-электролитов на процесс гелеобразования; подтвержден поликонденсационный механизм образования кремнийтитансодержащих гидрогелей. Показано, что метилирование атома кремния в полиолатах повышает фармакологическую активность.

Введение

Известно, что кремний является эссенциальным элементом нормального функционирования организма человека, при этом оказывает активное стимулирующее влияние на все виды тканей¹.

К настоящему времени накоплен огромный экспериментальный материал по поиску и созданию различных типов и классов биологически активных кремнийорганических соединений – потенциальных лекарственных препаратов². Перспективным классом являются кремнийорганические производные полиолов³, некоторые из них внедрены в зарубежную медицинскую практику, в основном, как средства для местного и наружного применения с регенерирующим и противовоспалительным действием.

В Институте органического синтеза УрО РАН разработаны фармакологически активные кремнийсодержащие глицерогидрогели состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot x\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot y\text{H}_2\text{O}$ ($3 \leq x \leq 10$, $20 \leq y \leq 40$)⁴, проявляющие выраженную противовоспалительную, ранозаживляющую, регенерирующую и транскутанную активность. Кремнийсодержащие гидрогели рекомендованы для использования в качестве средств для местного и наружного применения.

Титан, не являясь эссенциальным элементом, также играет определенную роль в жизнедеятельности организма⁵.

Известны отечественные титансодержащие препараты – гели на основе глицеролатов титана состава $\text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot x\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot y\text{H}_2\text{O}$: тизоль ($x=10$, $y=40$)⁶ и эфтидерм ($x=7$, $y=47$)⁷. Тизоль и эфтидерм обладают свойствами транскутанных проводников медикаментозных добавок; используются самостоятельно или в виде основ фармацевтических композиций.

Известны сольватокмлексы глицеролатов кремния и титана, обладающие транскутанной активностью, и гидрогели на их основе состава $2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot \text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot x\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot y\text{H}_2\text{O}$ ($9 \leq x \leq 30$, $60 \leq y \leq 120$)⁸; они не только сочетают в себе

положительные свойства кремний- и титансодержащих производных, но и проявляют синергизм транскутанного действия⁹.

Перспективным направлением модификации кремнийтитансодержащих глицеролатов с точки зрения повышения фармакологической активности является введение метильных групп в их структуру с образованием связи Si-C. Такая модификация приводит к увеличению количественного содержания кремния в биологически доступной форме, предположительно замедляет процессы связывания кремния в неактивную дисперсную фазу при гелеобразовании и, кроме того, повышает липофильность молекул, что должно способствовать трансмембранному переносу кремния через липидный бислой клеточных мембран¹⁰.

Кроме того, представляет интерес использование других полиолов, разрешенных к применению в медицине, например, полиэтиленгликолей.

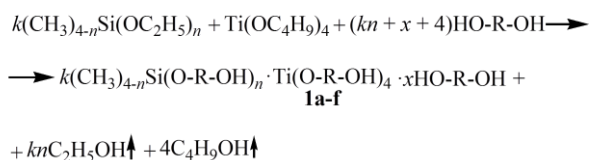
Таким образом, целью данной работы являлся синтез новых кремнийтитансодержащих гидрогелей на основе смешанных полиолоатов, обладающих повышенной фармакологической активностью, а также исследование основных закономерностей процесса их образования.

Результаты и обсуждение

Получение гидрогелей на основе полиолоатов кремния и титана осуществляли в две стадии. На первой стадии алкоголизом диметилдиэтоксисилана или тетраэтоксисилана и тетрабутоксититана избытком полиола (глицерин, полиэтиленгликоль) получали смешанные полиолаты кремния и титана **1a-f** (схема 1).

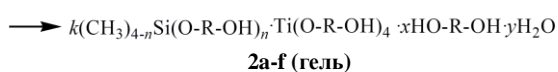
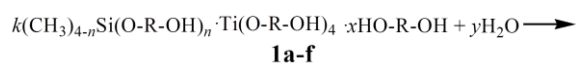
На второй стадии при взаимодействии полиолоатов кремния и титана **1a-f** с водными растворами HCl (pH 0,5-3,5) получали гидрогели **2a-f** (схема 2).

Выделившиеся на первой стадии спирты (этанол и бутанол) удаляли до убыли теоретического количества.



Полио- лат	R	k	n	x
1a	CH ₂ -CH(OH)-CH ₂	1	2	12
1b	CH ₂ -CH(OH)-CH ₂	2	2	12
1c	(CH ₂ -CH ₂ O) _{7,7} -CH ₂ -CH ₂	1	4	2
1d	(CH ₂ -CH ₂ O) _{7,7} -CH ₂ -CH ₂	2	4	3
1e	(CH ₂ -CH ₂ O) _{7,7} -CH ₂ -CH ₂	1	2	2
1f	(CH ₂ -CH ₂ O) _{7,7} -CH ₂ -CH ₂	2	2	3

Схема 1. Синтез полиолатов кремния и титана



$n = 4$ (**c, d**); 2 (**a, b, e, f**)

$x = 12$ (**a, b**); 2 (**c, e**); 3 (**d, f**)

$y = 40$ (**a, b**); 12 (**c, e**); 18 (**d, f**)

Схема 2. Синтез гидрогелей на основе полиолатов кремния и титана

Избыток полиола в реакции способствует её протеканию, придает необходимую консистенцию продукту, удобную для практического использования, препятствует процессам конденсации, характерным для полиолатов¹¹.

Смешанные полиолаты кремния и титана в избытке полиола **1a-f** представляют собой жидкости различной вязкости: **1a,b** – белого цвета, неограниченно смешивающиеся с водой, **1c-f** – прозрачные, хорошо растворимые в воде; при попытке перегнать в вакууме – разлагаются. Они охарактеризованы данными элементного анализа, рефрактометрии, методами ИК-спектроскопии, вискозиметрии.

Синтезированные полиолаты не являются смесью двух полиолатов – кремния и титана; последние, в силу своей полифункциональности способны к реакциям межмолекулярной конденсации с выделением полиола и образованием низкомолекулярных продуктов¹², содержащих полиолатные мостики между атомами кремния и титана Si – O – R – O – Ti.

Повышение температуры способствует гелеобразованию; оптимальной для получения гидрогелей **2a-f** является температура 80°C. Избыток полиола в гелеобразовании замедляет процессы гидролиза полиолатов кремния и титана и последующую конденсацию образующихся продуктов в неактивные титаносилоксановые полимеры^{12,13}. Кроме того, избыток полиола в образующихся гелях играет роль пластификатора и препятствует синерезису.

Полученные гидрогели представляют собой бесцветные полупрозрачные (**2c-f**) или белые непрозрачные (**2a,b**) монолитные системы,

устойчивые к синерезису; при диспергировании легко переходят в мазеподобное состояние. Гели не плавятся до температуры разложения, не полностью растворимы в воде; охарактеризованы данными элементного анализа, рефрактометрии, методом ИК-спектроскопии.

Приведенные в схеме 2 составы гидрогелей являются оптимальными по содержанию полиолатов кремния и титана, избытка полиола и воды, что определяется их устойчивостью и наиболее приемлемой консистенцией для практического использования.

С целью установления основных закономерностей гелеобразования нами было исследовано влияние солей-электролитов: KF, (NH₄)₃PO₄, NaCl, NH₄Cl, (NH₄)₂SO₄, CaCl₂, Al(NO₃)₃ – на процесс образования гидрогелей **2a-f** из полиолатов кремния и титана **1a-f** соответственно. Сравнение проводили с влиянием модельного глицеролата титана в избытке глицерина состава Ti(C₃H₇O₃)₄·10C₃H₈O₃ (**3**) (жидкость белого цвета) и полиолатом титана в избытке полиола (ПЭГ-400) состава Ti(O(CH₂CH₂O)_{8,7}H)₄·2HO(CH₂CH₂O)_{8,7}H (**4**) (прозрачная бесцветная жидкость). Об активности солей-электролитов судили по времени гелеобразования – времени потери в системе текучести. Использовали 0,15 М растворы солей. Без использования электролитов (в чистой воде) гели не образуются.

Было установлено, что относительная активность солей-электролитов в гелеобразовании различна в зависимости от типа полиола и функциональности полиола кремния. Гели из глицеролатов кремния и титана **1a,b** как и в случае модельного глицеролата титана **3**, образуются только в присутствии соли алюминия Al(NO₃)₃, другие соли – неактивны. При образовании гидрогелей из полиэтиленгликолятов кремния и титана **1e,f** все соли способствуют гелеобразованию, аналогично модельному полиолату титана **4**, при этом Al(NO₃)₃ несколько менее активен. Следует отметить, что по сравнению с модельными, полиолаты **1a,b** и **1e,f** менее активны в гелеобразовании, и активность солей в этих системах проявляется в меньшей степени, вероятно, из-за наличия в их составе дифункциональных полиолатов кремния, не образующих гелей. При этом активность глицеролатов кремния и титана **1a,b** ниже, чем производных полиэтиленгликоля **1e,f**, также как и для модельных глицеролата титана **3** по сравнению с полиэтиленгликолятом титана **4**.

Влияние солей-электролитов на образование гидрогелей из тетрафункциональных полиолатов кремния и титана **1c,d** носит более сложный характер. Следует отметить, что в этом случае, полиэтиленгликоляты кремния в избытке полиола менее активны, чем глицеролаты кремния¹⁰. Таким образом, относительная активность полиолатов кремния и полиолатов титана в гелеобразовании противоположна.

В целом, действие солей-электролитов на гелеобразование коррелирует с их коагулирующим влиянием на гидрозоли, основными факторами которого являются изменение ζ

(электрокинетического) потенциала и гидратации коллоидных частиц в дисперсных системах.

На примере гидрогеля **2a** была выделена дисперсная фаза путем исчерпывающей экстракции диэтиламинол. Методами элементного анализа и ИК спектроскопии доказано наличие органической составляющей в ее составе. Выявлены основные структурные группировки, включая диметилсилильные $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$, силоксановые Si-O-Si , титаноксановые Ti-O-Ti и титаносилоксановые Ti-O-Si , что подтверждает поликонденсационный механизм образования кремнийтитансодержащих гидрогелей.

Химизм образования кремнийтитансодержащих гидрогелей представлен следующими реакциями по схеме 3.

При взаимодействии полиолатов кремния и титана с водой происходит катализируемый HCl их частичный гидролиз с образованием групп E-OH ($\text{E} = \text{Si}, \text{Ti}$), которые затем конденсируются в группировки E-O-E . Кроме того, возможна конденсация групп E-OH с гидроксилами полиолатных групп с образованием полиолатных мостиков между атомами кремния и титана. Происходящие поликонденсационные процессы приводят к формированию пространственного каркаса, что сопровождается полной потерей текучести в системе (то есть, образуется гель).

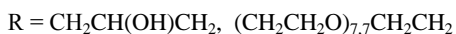
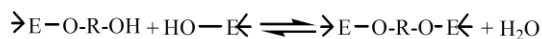
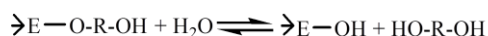


Схема 3 Реакции гидролиза и конденсации в процессе гелеобразования

Подобные процессы, известные как золь-гель процессы, достаточно хорошо изучены и широко используются при получении разнообразных кремний- и титансодержащих материалов; при этом в качестве прекурсоров используют, как правило, гидрофобные тетраалкоксиды кремния и титана¹⁴⁻¹⁷. Химические реакции в золь-гель методах тесно связаны с физическими процессами, например, электрокинетическими, которые чрезвычайно чувствительны к присутствию электролитов¹⁸.

В случае полиолатов кремния и титана, в отличие от алкоксидов, происходящие золь-гель процессы имеют существенные особенности, связанные прежде всего со способностью атомов кремния и титана к хелатообразованию с полиолами, а также со способностью полиолатов кремния и титана растворяться в воде или неограниченно с ней смешиваться с образованием коллоидных растворов¹⁹. Отличия в растворимости полиолатов кремния и титана вносят особенности и в механизм гелеобразования (в том числе, в присутствии солей-электролитов), и в структуру образующихся гелей.

Как отмечалось выше, избыток полиола играет существенную роль как на стадии образования полиолов, так и в процессе гелеобразования, что приводит к получению стабильных к синерезису кремнийтитансодержащих гидрогелей.

Вопросы, связанные с механизмом образования и особенностями структуры различных типов кремнийтитансодержащих гелей, будут предметом следующих сообщений.

В результате биотестирования* установлено, что синтезированные вещества **1a-f** и **2a-f** не оказывают отрицательного влияния на целостный организм экспериментальных животных (IV класс опасности). Результаты испытаний на животных свидетельствуют, что введение метильных групп в структуру кремнийтитансодержащих производных полиолов заметно усиливает их фармакологическую активность: сроки ранозаживления сокращаются на 30-40% по сравнению с контролем (нелечеными животными) с улучшением поведенческих реакций и морфоструктурных показателей кожи; транскутанная активность возрастает ~ в 1,5-2 раза по сравнению с таковой для известных глицерогидрогелями^{4,6-8}. При этом наибольшую ранозаживляющую и транскутанную активность проявляют полиолаты **1a,b** и гидрогели на их основе **2a,b**; однако, следует отметить, что по сравнению с полиолатами, гидрогели являются более удобной формой для наружного применения.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что синтезированные кремнийтитансодержащие гидрогели на основе полиолатов являются фармакологически активными веществами, которые могут быть рекомендованы для дальнейшего углубленного исследования с целью возможного использования как в качестве самостоятельных лекарственных средств, так и в качестве гидрофильных мазевых основ.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на ИК-Фурье спектрометре Spectrum One Perkin Elmer в области $400-4000 \text{ см}^{-1}$ в тонком слое чистого вещества. Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе Perkin Elmer PE 2400. Показатель преломления определяли на рефрактометре ИРФ-456. Динамическую вязкость измеряли на вискозиметре ротационного типа Reotester^R.

Все исходные вещества, за исключением полиэтиленгликоля ПЭГ-400

$\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{7,7}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, перед использованием очищали перегонкой; полиэтиленгликоль сушили в вакууме при температуре 100°C .

Синтез смешанных полиолатов кремния **1a-f** и гидрогелей на их основе **2a-f** проводили по общим методикам, приведенным ниже.

Синтез диметилбис(2,3-дигидроксипропоксид)-силана и тетракис(2,3-дигидроксипропоксид)-титана в

* Работы выполнены под руководством д.м.н., проф. Ларионова Л.П., которому авторы выражают глубокую признательность

12-мольном избытке глицерина (**1b**). К 67,71 г (0,735 моль) глицерина при перемешивании по каплям добавляли 12,49 г (0,084 моль) диметилдиэтоксисилана и присутствии 12,60 г (0,037 моль) тетрабутоксититана. Реакционную массу перемешивали в течение 15 ч при температуре 140°C, после чего удаляли образующиеся этиловый и бутиловый спирты (этиловый спирт удаляли в виде азеотропа с диметилдиэтоксисиланом, что предполагает использование соответствующего избытка исходного диметилдиэтоксисилана), сначала при атмосферном давлении, затем при вакуумировании на роторном испарителе до постоянной массы (что соответствует убыли теоретического количества спиртов) при остаточном давлении 2-5 Торр и температуре 130°C. Выход продукта **1b** состава $2(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot \text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 12\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ составлял 72,74 г (99 %).

Продукт охарактеризован данными элементного анализа, рефрактометрии, вискозиметрии, методом ИК спектроскопии.

Синтез гидрогеля на основе смешанных диметилбис(2,3-дигидроксипропокси)силана и тетракис(2,3-дигидроксипропокси)титана в 12-мольном избытке глицерина (**2b**). К 72,74 г (0,036 моль) продукта **1b** при перемешивании приливали порционно 26,26 г (1,46 моль) подкисленной воды (рН ~2,0). Гелеобразование проводили при нагревании (75-85°C) и перемешивании. Выход продукта **2b** состава $2(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot \text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 12\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 40\text{H}_2\text{O}$ составлял 99 г (100 %). Продукт охарактеризован данными элементного анализа, рефрактометрии, методом ИК спектроскопии.

Синтез модельных полиолатов титана – тетракис(2,3-дигидроксипропокси)титана в 10-ти мольном избытке глицерина ($\text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 10\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$) (**3**) и тетракис(ω-оксиполиэтилен-окси)титана в 2-х мольном избытке ПЭГ-400 ($\text{Ti}(\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{8,7}\text{H})_4 \cdot 2\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{8,7}\text{H}$) (**4**) – проводили по общей методике синтеза полиолатов.

Медико-биологические исследования были проведены в Уральской государственной медицинской академии на кафедре фармакологии. Острую токсичность определяли по общепринятой методике²⁰, ранозаживляющую и транскутанную активность – по разработанным ранее методикам⁹.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ – проект № 10-03-96072 p_урал_a.

Библиографический список

- 1 Воронков М.Г., Зелчан Г.И., Лукевич Э.Я. *Кремний и жизнь. Биохимия, фармакология и токсикология соединений кремния*. Рига: Зинатне, **1978**. 588 с.
- 2 Brook M.A. *Silicon in Organic, Organometallic, and Polymer Chemistry*. New York: Wiley, **2000**. 680 pp.
- 3 Patent 2160293 FR, Cl. Pharmacologically active, water soluble organosilicon compounds / Gueyne J., Duffaut I. 03.08.1973. Appl. 71 41,308, 18.11.1971; Chem. Abstrs. 52379, **1974**.
- 4 Патент 2255939 РФ. Глицераты кремния, обладающие транскутанной проводимостью медикаментозных средств, и гидрогели на их основе / Хонина Т.Г., Ларионов Л.П., Русинов Г.Л., Суворов А.Л., Чупахин О.Н. Заявлено 07.08.2003; опубл. 10.07.2005; Бюлл. № 19, **2005**, с. 832.
- 5 Коломийцева М.Г., Габович Р.Д. *Микроэлементы в медицине*. Москва: Медицина, 1970, 288 с.
- 6 Патент 1838318 РФ. Способ получения тизоля – комплекса тетракопан гидроксотетракис(окси-3,4-дигидроксипропил)титана с декан-1,2,3-тригидроксипропаном, обладающего транскутанной проводимостью медикаментозных добавок / Емельянова И.В., Лопатина Г.П. Заявлено 18.12.1990; опубл. 30.08.1993; Бюлл. № 32, **1993**, с. 251.
- 7 Патент 2053234 РФ. Водно-глицериновый комплекс (2,3-диоксипропил)о-титаната / Киппер С.Н., Голомолзин Б.В., Шахтмейстер И.Я. Заявлено 27.09.1991; опубл. 27.01.1996; Бюлл. № 3, **1996**, с. 209.
- 8 Патент 2322448 РФ. Сольватокмлексы глицеролатов кремния и титана, обладающие транскутанной активностью, и гидрогели на их основе / Хонина Т.Г., Чупахин О.Н., Ларионов Л.П., Бояковская Т.Г., Суворов А.Л. Заявлено 10.01.2006; опубл. 20.04.2008; Бюлл. № 17, **2008**, с. 31.
- 9 Хонина Т.Г., Чупахин О.Н., Ларионов Л.П., Сорокин П.В., Забокрицкий Н.А., Суворов А.Л., Шадрина Е.В., Иваненко М.В. // *Химико-фармацевтический журнал*. **2009**. Т. 43. № 2. С. 26.
- 10 Хонина Т.Г., Шадрина Е.В., Бойко А.А., Чупахин О.Н., Ларионов Л.П., Волков А.А., Бурда В.Д. // *Известия Академии наук. Серия химическая*. **2010**. Т. 1. С. 76.
- 11 Воронков М.Г., Милешкевич В.П., Южелевский Ю.А. *Силоксановая связь*. Новосибирск: Наука, **1976**. 413 с.
- 12 Хонина Т.Г., Ларченко Е.Ю., Шадрина Е.В., Ганебных И.Н., Бойко А.А., Маточкина Е.Г., Кодесс М.И., Чупахин О.Н. // *Известия Академии наук. Серия химическая*. **2010**. Т. 12. С. 2175.
- 13 Brook M.A., Chen Y., Guo K., Zhang Z., Brennan J. D. // *Journal of Materials Chemistry*. **2004**. V. 14(9). P. 1469.
- 14 Chen Y., Yi Y.Y., Brennan J.D., Brook M.A. // *Chemistry of materials*. **2006**. V. 18. P. 5326.
- 15 Brinker C.J., Scherer G. W. *Sol-Gel Science. The Physics and Chemistry of Sol-Gel processing*. Boston: Academic Press, **1990**. 912 pp.
- 16 Pierre A.C. *Introduction to Sol-Gel Processing*. Boston: Kluwer. **1998**. 408 pp.
- 17 Pierre A.C., Pajonk G.M. // *Chemical Review*. **2002**. V. 102. P. 4243.
- 18 Iler R.K. *The Chemistry of Silica*. New York: Wiley, **1979**. 866 pp.
- 19 Chen X., Mao S.S. // *Chemical Review*. **2007**. V. 107. P. 2891.
- 20 Хабриев Р.У. (ред.) *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. М.: Минздрав РФ, ОАО «Издательство Медицина», **2005**. 832 с.